

NOTE SUR LA TOXICITÉ COMPARÉE DU SANG DES SERPENTS

(Suite).

PAR M<sup>me</sup> M. PHISALIX ET LE R. P. F. CAIUS.

ACTION DU SÉRUM DES SERPENTS SUR LES PETITS PASSEREAUX.

La dose de 0 centim. c. 5 de sérum peut être foudroyante et tuer l'animal pendant l'inoculation même (*Eryx*, *Simotes*, *Helicops* . . .) ou ne permettre qu'une courte survie (*Platyplectrurus*, *Lycodon*, *Plyodontophis* . . .). Lorsque la mort est immédiate, l'oiseau tombe affaissé, sans mouvement ou présentant des convulsions. Lorsque la survie est plus longue, les premiers symptômes apparaissent plus ou moins tardivement. Nous ne rapporterons que les résultats fournis par plusieurs expériences concordantes, et qui diffèrent les unes des autres par quelque particularité.

*Helicops schistosus*. — L'inoculation de sérum d'*Helicops* peut entraîner la mort du *Ploceus baya* en 1 à 54 minutes : elle est survenue dans un cas en 45 minutes avec 1 centim. c. 5 de sang, alors qu'elle a été foudroyante avec 1 centimètre cube seulement de sérum d'un autre sujet. Dans les cas où la survie est de quelque durée, l'effet de l'inoculation est immédiat ; la respiration s'accélère, devient dyspnéique, saccadée ; l'oiseau tend le cou, relève la tête et ouvre le bec pour respirer. En même temps il s'affaisse sur les tarses, pattes écartées, queue pendante, puis perd l'équilibre, se retenant parfois au perchoir au moyen d'une seule patte. Ces troubles moteurs et respiratoires sont entrecoupés de narcose, puis réparaissent en s'accroissant. Vers la fin de l'envenimation, la respiration, après une brève accélération, se ralentit, puis s'arrête : il se produit du frémissement des ailes, du rhoncus, des convulsions agoniques des pattes, et le cœur s'arrête à son tour, en diastole. A l'autopsie on trouve les poumons congestionnés.

Les mêmes symptômes sont observés après l'inoculation de 0 centim. c. 5 de sérum des espèces *Dipsas ceylouensis*, *Dryophis mycterisans*, *Eryx conicus*, *Polyodontophis collaris*, *Tropidonotus piscator*, *T. platyceps*, *T. stollatus*, *Silybura nigra* et *pulneyensis*.

Avec le sérum de *Coronella austriaca* inoculé au Moineau à la dose de 1 centimètre cube, avec 0 centim. c. 5 de sérum d'*Oligodon subgriseus*, inoculé au Ploceus, on observe aussi les mêmes symptômes qu'avec les précédents sérums ; mais il n'y a pas de convulsions terminales accompagnant la mort avec le sérum de Coronelle, et les animaux guérissent en 5 à 6 heures après avoir reçu le sérum d'*Oligodon*.

*Lycodon aulicus*. — Le *Munia* qui reçoit 0 centim. c. 5 de sang frais meurt en 22 minutes.

Immédiatement après l'injection, la respiration s'accélère, devient anhérente et suivie de rhoncus. Le corps s'affaisse sur le ventre et les tarse, puis le cou est secoué de convulsions. Il y a du nystagmus, des périodes de narcose. La paralysie progresse ; néanmoins la moindre excitation détermine des convulsions et des cris. Vers la fin de l'empoisonnement, la respiration devient saccadée puis se ralentit et s'arrête ; le sujet meurt dans de violentes convulsions asphyxiques. Il présente les mêmes lésions d'autopsie que dans le cas du sérum d'*Helicops*.

Avec le sérum de *Coluber helena*, la dose de 0 centim. c. 25 détermine chez un *Uroloncha* du poids de 11 grammes les mêmes symptômes généraux, mais qui débute plus tardivement et laissent une survie plus longue ; l'état spasmodique et les convulsions sont plus marqués qu'avec le sérum de *Lycodon*.

Ainsi, chez les petits Passereaux, l'inoculation d'une dose de sérum comprise entre 0 centim. c. 25 et 1 centimètre cube détermine une empoisonnement d'allure assez uniforme, que nous avons observée aussi avec les extraits glandulaires correspondants. Nous devons rappeler que dans l'intoxication du Cobaye il est impossible, d'après les symptômes objectifs seuls, de distinguer si l'animal a reçu 2 centimètres cubes de sérum ou 0 milligr. 4 de venin de Vipère, 2 centim. c. 25 de sérum ou la dose mortelle de venin de Cobra ou de *Crotopeltis*.

Cette similitude de symptômes a suggéré à Phisalix l'idée que le venin des glandes pénètre dans le sang par le mécanisme de la sécrétion interne.

Mais à un examen plus détaillé, on décèle quelques particularités distinguant le sérum et le venin du même Serpent ; nous les indiquerons au fur et à mesure du résumé de l'intoxication sérique. Cette intoxication se traduit par les symptômes suivants :

1° *Accélération primaire, arythmie, ralentissement et arrêt de la respiration* avant celui du cœur, par paralysie du centre respiratoire bulbaire.

Arthur n'a pas observé d'action curarisante surajoutée avec les sérums dont les venins correspondants sont curarisants (*Col. Protéroglyphes*).

2° *Chute de la pression artérielle*. — Ce phénomène suit aussitôt l'ino-

eculation, ainsi que Kaufmann l'a vu en 1899 avec le sérum de Vipère aspic inoculé au Chien, et comme l'a confirmé plus tard le résultat obtenu par Arthus avec le sérum de Crotale inoculé dans les veines du Lapin.

Cette chute de la pression est due à la paralysie du ganglion moteur cardiaque ; aussi les battements du cœur deviennent-ils faibles et rapides, avant de s'arrêter définitivement, laissant les ventricules relâchés, en diastole, et les cavités cardiaques remplies de sang.

Dans nos essais sur les petits Passereaux, c'est l'arrêt en diastole que nous avons le plus souvent observé, à quelques exceptions près, fournies par le sérum des espèces suivantes de Serpents : *Dipsas ceyloneusis*, *Coluber reticularis*, *Zamenis mucosus*, *Silybura pulneyensis* . . .

3° *Diminution de la coagulabilité du sang.* — La mort foudroyante, comme la mort plus lente, consécutive à l'inoculation de sérum, laisse incoagulé le sang de l'animal d'expérience, ainsi que l'a vu C. Phisalix avec le sérum de Vipère et de Couleuvre.

Le sérum même des Serpents qui ont un venin très coagulant *in vivo* (*Dubois*, *Pseudechis*, *Hoplocephalus* . . .) ne détermine pas de thrombose.

Ainsi, d'après Arthus, ni le fibrin-ferment des venins, ni leur substance curarisante ne se trouveraient dans le sérum.

4° *Affaiblissement musculaire et paralysie.* — Ce symptôme comme les précédents apparaît d'une manière précoce, de telle façon que le sujet peut s'affaiblir pendant l'injection elle-même. L'affaiblissement est progressif, et débute par la région postérieure du corps.

Exceptionnellement nous avons observé l'excitabilité réflexe et les convulsions plus ou moins violentes, soit au début, soit à la période d'état de l'envenimation avec le sérum de *Silybura nigra* et *pulneyensis*, de *Lycodon aulicus* et de *Coluber helena*.

5° *Variations de la température du corps.* — L'hypothermie se produit dès le début dans l'envenimation due au sérum de Vipère et de quelques Couleuvres ; elle est progressive quand la mort doit arriver. Avec le sérum de Cobra de *Cœlopeltis* et de Coronelle, c'est l'hyperthermie qui se produit chez le Cobaye. Dans les deux cas, les variations de la température du corps suivent celles qui sont déterminées par les venins correspondants. (C. PHISALIX.)

6° *Narcose.* — La somnolence, la narcose se rencontrent très fréquemment dans l'envenimation sérique comme dans celle due aux venins. Nous l'avons observée en particulier avec le sérum des espèces suivantes : *Vipera aspis*, *Coluber helena*, *Helicops schistosus*, *Silybura nigra* et *pulneyensis*, *Tropidonotus natrix*, *viperinus* et *piscator* . . .

*Symptômes locaux.* — L'action phlogogène est manifeste avec les sérums aussi bien qu'avec les venins, et ne varie que par son intensité.

Le sérum, inoculé sous la peau, produit une infiltration leucocytaire très marquée, puis de la dégénérescence caséuse et de la gangrène, ou des abcès par nécrose.

Dans le péritoine, c'est une inflammation considérable. Ces phénomènes, dans leur intensité, sont plus marqués qu'avec le venin des Protéroglyphes ordinaires (*Naja*, *Bungarus* . . .) et sont comparables à ceux que déterminent les venins des Vipéridés et des *C. Protéroglyphes* d'Australie.

*Action hémorrhagipare.* — Dans l'envenimation sérique, les séreuses et d'autres tissus sont le siège de petites hémorrhagies, qui sont très marquées avec le sérum des Vipéridés et de certains Colubridés (*Tropidonotus natrix*). Les hémorrhagines sont prédominantes dans le sérum de ces espèces comme dans leur venin, contrairement aux neurotoxines. Les hémorrhagines altèrent les cellules endothéliales des vaisseaux, comme les cytolytines les cellules des autres tissus.

#### HYPOTHÈSES DIVERSES SUR L'ORIGINE DES SUBSTANCES ACTIVES DES SÉRUMS DES OPHIDIENS; RAPPORTS AVEC CELLES DES VENINS.

Les différentes notions successivement acquises depuis la découverte de la toxicité du sang des Serpents venimeux permettent d'établir les rapports qui peuvent exister entre les sérums et les venins.

Les premières constatations de C. Phisalix et Bertrand font ressortir les analogies qui existent entre ces deux catégories de substances toxiques : la multiplicité et l'indépendance de leurs substances actives, les unes venimeuses, les autres antivenimeuses, pouvant être séparées des premières par l'action de la chaleur; la similitude des symptômes objectifs déterminés par les uns et les autres, le fait pour les sérums d'être neutralisés, comme les venins, par le sérum antivenimeux, etc.

A ce moment (1893-94) où l'on ne connaissait comme sang venimeux que celui des Murénides, animaux réputés eux-mêmes venimeux, l'interprétation la plus rationnelle des faits observés, et qui ont tous été confirmés dans leur exactitude, était que les substances actives du sang proviennent de celles des glandes par le mécanisme de la sécrétion interne, cette opinion s'appliquant aussi bien aux substances toxiques provenant des glandes venimeuses qu'aux substances antitoxiques provenant des glandes à sécrétion antivenimeuse.

Quelques distinctions ont été faites ensuite par Calmette, entre l'action des sérums et des venins, relativement à l'action locale, plus intense avec le sérum qu'avec le venin de Cobra, à la résistance à la chaleur moindre

pour le sérum que pour le venin, et à la résistance inégale créée chez les animaux par l'inoculation de l'une ou l'autre substance: alors que les animaux vaccinés avec le sérum résistent assez bien à l'épreuve par le venin de Cobra, les sujets vaccinés avec le venin résistent moins bien à l'épreuve par le sérum. Ces constatations ont suggéré à Calmette une autre interprétation: «*Le pouvoir toxique du sérum des Ophidiens n'est donc pas dû, dit Calmette, à la présence de venin en nature dans ce liquide, mais à d'autres principes diastasiques cellulaires indéterminés.*» — *Peut-être ces principes sont-ils eux-mêmes des éléments constitutants du venin, car en l'absence de tout chauffage, on constate que le sang de serpent et celui d'anguille mélangés par parties égales avec du sérum antivenimeux ne tue pas.*»

D'autre part, l'absence de fibrin-ferment dans les sérums dont les venins correspondants sont coagulants *in vivo* (Daboia, Pseudechis...), celle de substance curarisante dans le sérum des C. Protéroglyphes dont le venin est curarisant, la comparaison et l'assimilation de l'intoxication sérique et vipérique à une intoxication protéique banale, ont conduit Arthus à une troisième interprétation qui est la suivante: «*les sérums toxiques des serpents ne doivent pas leur activité à du venin résorbé, mais bien à leurs propres protéines. . . . — les venins sont des poisons élaborés par les glandes venimeuses aux dépens de substances dépourvues de toxicité.*»

Cette interprétation semble être confirmée par les observations de Stephens, qui établissent une certaine spécificité des substances toxiques et hémolytiques des sérums, pour lesquelles il n'y a pas d'immunité croisée absolue, non plus qu'avec celles des venins, par le fait aussi que des animaux réputés non venimeux (*Hérisson, Coluber longissimus, C. helena, C. radiatus. . .*) ont un sérum ayant des propriétés comparables à celui des espèces venimeuses: mais nous avons vu que le sérum est en général moins toxique que celui des espèces à venimosité glandulaire. D'autre part, bon nombre d'animaux réputés autrefois inoffensifs ont été reconnus comme venimeux, soit qu'ils sécrètent simplement des venins, soit qu'ils puissent en même temps les inoculer, ce qui diminue beaucoup la valeur de l'argument.

L'hypothèse de l'indépendance absolue des protéines toxiques du venin et de celles du sérum ne nous renseigne pas sur le lieu de formation de celles du sérum: elle laisse simplement supposer, comme d'ailleurs en témoigne l'immunité naturelle que possèdent les Vertébrés inférieurs contre leurs propres sécrétions ou humeurs, que celles-ci ne sont particulièrement et généralement venimeuses que vis-à-vis des Vertébrés supérieurs.

*Travail du Laboratoire d'Herpétologie du Muséum  
et du Collège de Trichinopoly.*

BIBLIOGRAPHIE.

- ARTHUS (M.). — Toxicité des humeurs et des tissus des Serpents venimeux. (*Arch. Int. de Physiol.*, 1912, XII, p. 271-288.)
- CALMETTE (A.). — Sur la toxicité du sang de Cobra capel. (*C. R. Soc. Biol.*, 1894, XLVI, p. 11.)
- CALMETTE (A.). — Contribution à l'étude des venins, toxines et sérums antitoxiques. (*Ann. I. Post.*, 1895, IX, p. 225-251.)
- FLEXNER (S.) et NOGUCHI (H.). — The constitution of Snake venom and Snake sera. (*Univ. of Pennysl. Med. Bull.*, 1902-03, XV, p. 345-362.)
- PHISALIX (C.) et BERTRAND (G.). — Sur la toxicité du sang de la Vipère. (*C. R. Ac. des Sc.*, 1893, CXVII, p. 1099.)
- PHISALIX (C.) et BERTRAND (G.). — Toxicité comparée du sang et du venin de la Vipère. (*Arch. de Physiol.*, (5), 1894, p. 147-157.)
- PHISALIX (C.) et BERTRAND (G.). — Sur la présence de glandes venimeuses chez les Couleuvres et la toxicité du sang de ces animaux. (*C. R. Ac. des Sc.*, 1894, CXVIII, p. 76. — *Arch. de Physiol.*, 1894, (5), VI, p. 423-432.)
- PHISALIX (C.) et BERTRAND (G.). — Sur les effets de l'ablation des glandes à venin chez la Vipère. (*Arch. de Physiol.*, 1893, (5), VII, p. 100-106.)
- PHISALIX (C.) et BERTRAND (G.). — Sur l'emploi du sang de Vipère et de Couleuvre comme substance antivenimeuse. (*C. R. Ac. des Sc.*, 1895, CXXXI, p. 745.)
- PHISALIX (C.) et BERTRAND (G.). — Sur quelques particularités relatives aux venins de Vipère et de Cobra. (*Bull. du Mus. d'Hist. Nat. de Paris*, 1895, n° 3, p. 129.)
- PHISALIX (C.) et BERTRAND (G.). — Recherches sur l'immunité du Hérisson contre le venin de Vipère. (*C. R. Soc. Biol.*, 1895, XLII, p. 639.)
- PHISALIX (C.) et BERTRAND (G.). — Remarques sur la toxicité du sang de Cobra capello. (*C. R. Soc. Biol.*, 1896, XLVII, p. 858.)
- PHISALIX (C.) et BERTRAND (G.). — Sur l'existence à l'état normal de substances antivenimeuses dans le sang de quelques Mammifères sensibles au venin de Vipère. (*C. R. Soc. Biol.*, 1896, XLVIII, p. 396.)
- PHISALIX (C.). — Sur les propriétés antitoxiques du sérum de Vipère comparées à celles du sérum antivenimeux obtenu artificiellement. (*C. R. Congr. Int. Méd. Moscou*, août 1897.)
- PHISALIX (C.). — Sur la présence du venin en nature dans le sang de Cobra. (*Bull. du Mus. d'Hist. Nat. de Paris*, 1902, p. 204.)
- PHISALIX (C.). — Propriétés physiologiques du venin de *Cælopeltis insignitus*. (*Vol. jub. de la Soc. de Biol.*, 1899, p. 240-245.)

PHISALIX (MARIE). — Toxicité du sang de *Coronella austriaca* et atténuation par la chaleur. (*Bull. du Mus. d'Hist. Nat. de Paris*, 1914, n° 6, p. 361.)

PHISALIX (MARIE) et CAIUS (R.P.F.) — L'extension de la fonction venimeuse dans l'ordre entier des Ophidiens et son existence chez des familles où elle n'avait pas été soupçonnée jusqu'ici. (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, t. XVII (1918-1918), p. 923-964.)

STEPHENS (W.). — On the hemolytic action of Snake toxins and toxic sera. (*Journ. of Path. and Bact.*, 1899-1900, VI, p. 273.)

WEHRMANN. — Sur les propriétés toxiques et antitoxiques du sang et de la bile des Anguilles et des Vipères. (*Ann. I. Past.*, 1897, XI, p. 810.)